

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

БОНЬ Е.И., МАКСИМОВИЧ Н.Е.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 22-28.

METHODS OF NEUROLOGICAL DISORDERS ESTIMATION IN AN EXPERIMENT

BON L.I., MAKSIMOVICH N.Ye.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(4):22-28.

Резюме.

Крыса является важным объектом экспериментальных исследований, в том числе и при изучении коры больших полушарий головного мозга в норме и при различной патологии. Изучение патологии головного мозга в эксперименте обуславливает потребность в адекватных способах оценки возникающего у животных неврологического дефицита, включающего сенсомоторные и поведенческие нарушения, а также нарушения высшей нервной деятельности.

Целью работы являлось обобщение данных литературы о способах оценки развития нервной системы в постнатальном онтогенезе, сенсорно-двигательных рефлексов, обучаемости и памяти животных в эксперименте.

Заключение. Существует обширный ряд методов для оценки неврологических нарушений у лабораторных животных, что позволяет изучать уровень развития неврологического дефицита при различной патологии нервной системы, включая церебральную ишемию, а также изучать нарушения созревания головного мозга в постнатальном онтогенезе при моделировании эмбрио- и фетопатий и испытания способов их коррекции.

Ключевые слова: головной мозг, неврологический дефицит, крысы.

Abstract.

Introduction. The rat is an important object of experimental studies, including those that investigate the cerebral cortex in the norm and in different pathologies. The study of the pathology of the brain in the experiment necessitates adequate methods of assessing the neurological deficit that occurs in animals, including sensorimotor and behavioral disorders, as well as disorders of higher nervous activity.

Objectives. To summarize literature data on possible ways of assessing sensory-motor reflexes, learning and memory in experimental animals at different ages.

Conclusions. There is a wide range of methods for evaluating neurological disorders in laboratory animals, which allows us to study the level of neurological deficits development in various pathologies of the nervous system, cerebral ischemia included, as well as to study the disorders of brain maturation in postnatal ontogenesis on modelling embryo- and fetopathy and testing methods for their correction.

Key words: brain, neurological deficit, rats.

Целесообразность изучения патологии головного мозга в эксперименте обуславливает потребность в адекватных способах оценки возникающего у животных неврологического дефицита, включающего сенсомоторные и поведен-

ческие нарушения, а также нарушения высшей нервной деятельности (памяти, гнозиса, праксиса, эмоционального поведения и др.). Крыса – один из адекватных объектов экспериментальных исследований для изучения нарушений со

стороны головного мозга при различной патологии.

В обзоре обобщены данные литературы о возможных способах оценки сенсорно-моторных рефлексов, обучаемости и памяти у экспериментальных животных в различном возрасте. В раннем постнатальном периоде оценивают рефлексы: «переворачивание на плоскости», «отрицательный геотаксис», «избегание обрыва», «реакцию на акустический стимул», «обонятельную реакцию» и «мышечную силу». Для изучения степени неврологических и поведенческих расстройств у взрослых животных может быть использован ряд методов: тест Бедерсона, тест оценки модифицированных показателей глубины неврологического дефицита, тест Гарсия, угловой тест, тест вытягивания лапы, тест «открытое поле».

В обзоре обобщены данные литературы о способах оценки развития нервной системы в постнатальном онтогенезе, сенсорно-двигательных рефлексов, обучаемости и памяти животных в эксперименте.

Перед проведением исследований необходимо соблюдения ряда условий: животных помещают в тихое, слабо освещенное место не менее чем за 60 минут до тестирования, исключают перегруппировку животных, их кормление и другие активные манипуляции с целью уменьшения погрешности. Введение фармакологических веществ, необходимых в процессе эксперимента, должно быть выполнено максимально стандартным способом. Мечение животных, пересадка в другие клетки, формирование новых групп должны быть осуществлены не менее чем за сутки до проведения поведенческих тестов. С целью профилактики поедания крысами-матерями своего потомства все манипуляции с новорожденными крысятами производятся не ранее чем спустя двое суток после рождения, и только в перчатках [1].

Тесты для изучения созревания нервной системы в период новорожденности

У новорожденных крысят для оценки развития нервной системы могут быть использованы методы оценки скорости появления сенсорно-двигательных рефлексов («переворачивание на плоскости», «отрицательный геотаксис», «избегание обрыва», «реакция на акустический

стимул», «обонятельная реакция» и «мышечная сила»). Их можно проводить как в динамике, так и однократно в предполагаемый день созревания рефлекса у интактных животных.

Для оценки способности к перевороту на плоскости, начиная со 2-х суток постнатального развития, крысят кладут на спину и измеряют время, необходимое для возвращения в исходное положение. Формирование рефлекса считается завершенным, если крысята способны перевернуться на живот (в среднем – на 8-й день постнатального развития). Эксперимент проводят с каждым животным по 30 секунд.

С 5-х суток постнатального развития исследуют рефлекс «отрицательный геотаксис». Исследование проводится один раз в день по 1 минуте. Крысят помещают головой вниз на плоскость с наклоном 25°. К 7-му дню животное должно быть способным развернуться на 180°.

С 6-х суток жизни формируется рефлекс «избегание обрыва». Для его изучения крысят кладут на стол или приподнятую платформу так, чтобы передние лапы животного несколько свисали с края стола или платформы. Рефлекс формируется к 9-м суткам после рождения. В этом возрасте крысята отползают от обрыва. Время, за которое животное должно отползти, не превышает 10 секунд.

На 6-8-е сутки после рождения формируется «маятниковый рефлекс». Он заключается в изменении под прямым углом направления головы и тела животного в горизонтальной плоскости с помощью передних лап, в то время как задние конечности остаются поджатыми и неподвижными. Подсчитывается количество поворотов за 60 секунд и число реверсий (изменения направления движения в противоположную сторону).

«Реакцию на акустический стимул» определяют с 8-х суток постнатального периода, но полностью он формируется лишь к 13-му дню жизни. Крысят помещают на возвышенную платформу в клетке со звукоизоляцией. Подается на акустический стимул продолжительностью менее 1 секунды. Отслеживается движение крысенка в ответ на звук.

На 10-11-е сутки исследуют рефлекс «обонятельная реакция». На клетки кладут планку с делениями и помещают на нее крысенка. Регистрируют расстояние, на котором животное правильно выбирает направление к клетке с теми крысами, в которой оно находилось перед проведением эксперимента. Учитывают количество

падений и ошибок в направлении движения.

С 14-х суток развития в темном помещении определяют «зрачковый рефлекс». Источник света – точечный. Регистрации подлежат поворачивание головы крысы или изменение ширины зрачка животного.

Рефлекс «мышечная сила» оценивается с 15-х суток постнатального развития. Для его изучения крысенка помещают на частую металлическую решетку, которую затем медленно переворачивают. Отмечают длительность нахождения крысенка под решеткой. Время, проведенное под решеткой, обычно составляет около 15 секунд (рис. 1).



Рисунок 1 – Оценка рефлекса «мышечная сила».

Эксперименты проводят до окончательного формирования рефлексов во всех пометах интактных животных [1, 2].

Для изучения эмоционально-двигательного поведения и способности к тонкой координации движений используются тесты: «переворачивание в свободном падении», «удержание на вращающемся цилиндре», «спонтанная двигательная активность».

Способность переворачиваться в свободном падении исследуют на 17-20-е сутки после рождения. Животных удерживают верх животом над мягкой поверхностью, а затем отпускают. Высота падения – около 0,5 метра. Оценивают, способно ли животное перевернуться в воздухе так, чтобы упасть на четыре лапы.

С 14-х по 25-е сутки жизни изучают возможность крысят удерживаться на вращающемся цилиндре с резиновой поверхностью диаметром приблизительно 12 см при скорости его вращения 30 об/минуту. К 25-м суткам после рождения крыса должна удерживаться на цилиндре не ме-

нее трех минут. Задачу можно усложнить, изменяя размер цилиндра, материал его поверхности и скорость движения.

«Спонтанную двигательную активность» можно исследовать на 30-45-е сутки разными способами: с помощью «беличьего колеса» и других устройств с электронной или магнитной регистрацией активности.

Исследования проводят до полного формирования навыка во всех контрольных пометах [1-4].

Тесты для изучения сенсомоторных нарушений у взрослых животных

Для изучения степени сенсомоторных расстройств у взрослых крыс используется ряд методов: тест Бедерсона, тест модифицированных показателей глубины неврологического дефицита, тест Гарсия, угловой тест, тест вытягивания лапы, тест «открытое поле».

Тест Бедерсона заключается в следующем: крысу держат за хвост на расстоянии 1 метра над полом и наблюдают за подвижностью передних конечностей. В норме крысы тянут конечности по направлению к полу. Тест включает помещение крыс на скользкую гладкую поверхность и мягкое надавливание сбоку позади плеча, пока передние конечности не начнут скользить. Животные должны одинаково сопротивляться скольжению в обоих направлениях [5].

Шкала оценки показателей глубины неврологического дефицита. Данная шкала включает в себя тесты для выявления двигательной активности при подвешивании животного за хвост, особенности ходьбы по горизонтальной плоскости, координация движений при хождении по балке, выраженность рефлексов (pinna-рефлекс – при прикосновении к наружному слуховому проходу крыса должна встряхивать головой; корнеальный рефлекс – животное моргает при прикосновении к роговице его глаза) [6].

Тест Гарсия включает в себя оценку спонтанной активности в клетке в течение 5 мин, симметричности вытягивания передних конечностей при подвешивании животных за хвост, способности забираться по стене решетчатой клетки, реакции на прикосновение к каждой из сторон тела крысы, ответа на прикосновение к вибриссам [7].

Угловой тест. Данный тест позволяет оценить расстройства восприятия пространства и парез зора. Крыса помещается между двумя

вертикальными плоскостями. Интактные крысы легко поворачиваются как вправо, так и влево. При ряде патологий, в том числе при церебральной ишемии, наблюдается неглект – при этом животное не способно воспринять определенную часть пространства [8, 9].

Тест «вытягивания лапы» позволяет выявить и оценить расстройства двигательной активности передних конечностей. Конечности крысы при проведении исследования должны свисать без опоры, затем ее поднимают к краю платформы так, чтобы ее вибриссы касались поверхности плоскости. Животное удерживают руками и тянут вбок по гладкой поверхности. Фиксируется количество движений передних конечностей, выполненных на той стороне, с которой толкают крысу. Интактные крысы при этом производят множество движений передними лапами [8].

Тест «открытое поле». Данный тест был предложен [10] для регистрации поведения животных в ответ на «новые, потенциально опасные стимулы» [1]. Он проводится на плоской поверхности, расчерченной линиями, образующими 36 квадратов одинакового размера и загороженной по периметру. Обычно в «открытом поле» исследуют время выхода из центра площадки, куда в начале помещают крысу, активность в горизонтальной и вертикальной плоскостях пространства, груминг (умывание), изучение животным углублений и дыр, дефекацию. В «открытом поле» можно наблюдать за нарушениями двигательной сферы, например, регистрировать дискоординацию, дрожание, парез, паралич. Горизонтальная двигательная активность животных включает бег по разным направлениям, хождение по кругу. При этом оценивается участие в движениях всех конечностей крысы. За единицу перемещения при визуальной регистрации активности принимается один пересеченный сектор.

Моторная активность крыс в вертикальной плоскости представлена двумя видами стоек. Climbing (восхождение) – задние лапы животного остаются на полу поверхности, а передние упираются в стенку «открытого поля» и rearing (от «gear» – «становиться на дыбы») – если передние конечности остаются на весу. Груминг разделяют на короткий и длительный. Короткий груминг представляет собой быстрые круговые движения передних лап вокруг носа и вибрисс, а длительный – умывание глаз, области позади ушей, умывание всей головы, лап, боков, спины, аногенитальной области, хвоста. Исследование

отверстий в полу заключается в обнюхивании их краев или засовывание морды внутрь отверстий. Количество актов дефекации считается индексом «эмоциональности» животного [1, 11-13].

Для изучения когнитивных способностей животных используются методики, в основе которых лежит выработка условных рефлексов. Когнитивными являются наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания окружающего мира и целенаправленное взаимодействие с ним. Данный процесс включает следующие компоненты: восприятие информации (гнозис), обработка и анализ информации (произвольное внимание, обобщение, выявление сходств и различий, установление ассоциативных связей), запоминание и хранение информации (память), обмен информацией, построение и осуществление программы действий (навыки) [14-15].

Пассивное избегание с отрицательным (болевым) подкреплением предполагает оценку памяти животных. Метод основан на естественном стремлении крыс избегать освещенного пространства. Животных помещают в освещенную клетку. В первый день обучения крысы в темной камере получают удар током. Спустя сутки исследуют время нахождения животных в освещенном пространстве, которое составляет около двух минут.

Регистрируют количество крыс, которые не избегают светлой камеры, время перехода в темную камеру при первом болевом раздражении и спустя сутки часов после начала эксперимента [1, 16].

Активное избегание с отрицательным (болевым) подкреплением. Исследуется в клетке, разделенной вертикальной перегородкой на два отсека. В полу клетки находятся решетки, через которые подается электрический ток, сила которого индивидуально подбирается для каждой крысы. Формирование навыка начинают с предъявления звукового или визуального сигнала. Если после сигнала крыса в течение десяти секунд не уходит из опасного места, она получает удар током. Эксперимент завершают после того, как у 80% интактных животных сформируется навык. Успешным обучение считается, если в 20 случаях крыса 18 раз избежала болевого раздражения. В ходе изучения долгосрочной памяти крысам не предъявляют болевого подкрепления, а исследуют угасание навыка в течение 10 суток. Фиксируют

ют среднее количество правильных ответов в зависимости от количества предъявлений, кривую обучаемости (относительное число животных, достигших стойкого формирования навыка при данном числе испытаний), среднее значение болевого порога, процент ошибочных ответов, скорость угасания навыка [1, 16, 17].

Обучение в лабиринте с положительным (пищевым) подкреплением. Для данного теста используют Т-, V-образные или крестообразные лабиринты (рис. 2). Измеряют массу крыс перед тем, как ограничить их рацион после первых суток эксперимента и после завершения процесса обучения. Регистрируют среднее количество правильных ответов в зависимости от числа предъявлений, эмоциональную реакцию на лабиринт, потерю массы тела в процессе обучения и корреляцию этого показателя со скоростью приобретения навыка, количество посещений различных отсеков лабиринта, время пребывания в них, период двигательной активности и период неподвижности в открытых или закрытых секторах пространства, протяженность пройденного в лабиринте пути, среднюю, максимальную и минимальную скорость, с которой крыса перемещалась по отсекам, число поворотов и кружений на месте, активность в вертикальной и горизонтальной плоскостях.

Эксперименты продолжают до достижения критерия обученности не менее чем 80% животных контрольной группы. При отсутствии различий в скорости обучения исследуют память обученных крыс. При этом необходимо, чтобы крысы получили в процессе обучения сходное количество подкреплений [1, 10, 18-24].



Рисунок 2 – Приподнятый крестообразный лабиринт для исследования поведенческой активности крыс (вид сверху) [25].

Заключение

Таким образом, существует целый ряд методов для оценки неврологических нарушений у лабораторных животных, что позволяет изучать уровень развития неврологического дефицита при различной патологии нервной системы, включая церебральную ишемию, а также изучать нарушения созревания головного мозга в постнатальном онтогенезе при моделировании эмбрио- и фетопатий и испытания способов их коррекции.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ, договор М-18-М-036.

Литература

1. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – М. : Высш. шк., 1991. – 400 с.
2. Tilson, H. A. Neurobehavioral techniques to assess the effects of chemicals on the nervous system / H. A. Tilson, C. L. Mitchell // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1984. – Vol. 24. – P. 425–450.
3. Vorhees, C. V. Methods for detecting long-term CNS dysfunction after prenatal exposure to neurotoxins / C. V. Vorhees // Drug Chem. Toxicol. – 1997. – Vol. 20, N 4. – P. 387–399.
4. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide / N. Sestakova [et al.] // Interdiscip. Toxicol. – 2013 Sep. – Vol. 6, N 3. – P. 126–135.
5. Rat middle cerebral artery occlusion Evaluation of the model and development of a neurological examination / J. B. Bederson [et al.] // Stroke. – 1986 May-Jun. – Vol. 17, N 3. – P. 472–476.
6. Prickaerts, J. Cognitive performance and biochemical markers in septum hippocampus and striatum of rats after an i.c.v. injection of streptozotocin: a correlation analysis / J. Prickaerts, T. Fahrig, A. Blokland // Behav. Brain Res. – 1999 Jul. – Vol. 102, N 1/2. – P. 73–88.
7. Schaar, K. Functional assessments in the rodent stroke model / K. Schaar, M. M. Brenneman, S. I. Savitz // Exp. Transl. Stroke Med. – 2010 Jul. – Vol. 2, N 1. – P. 13.
8. Schallert, T. Orienting and placing / T. Schallert, M. T. Woodlee // Whishaw, I. Q. The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests / I. Q. Whishaw, B. Kolb. – Oxford : Oxford University Press, 2004. – P. 129–140.
9. Методы оценки неврологического дефицита у крыс после 30-минутной фокальной ишемии мозга на ранних и поздних сроках постинфарктного периода / А. С. Дайнеко [и др.] // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 68–78.
10. Hall, C. S. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity / C. S. Hall // J. Comp. Psychol. – 1936. – Vol. 22, N 3. – P. 345–352.
11. Cognitive deficits after focal cerebral ischemia in mice / K. Hattori [et al.] // Stroke. – 2000 Aug. – Vol. 31, N 8. – P. 1939–1944.

12. Neonatal hyperglycemia induces CXCL10/CXCR3 signaling and microglial activation and impairs long-term synaptogenesis in the hippocampus and alters behavior in rats / K. M. Satrom [et al.] // *J. Neuroinflammation*. – 2018 Mar. – Vol. 15, N 1. – P. 82.
13. Rosińczuk, J. The protective action of tocopherol and acetylsalicylic acid on the behavior of rats treated with dioxins / J. Rosińczuk, R. Dymarek, I. Całkosiński // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2018 Jan. – Vol. 27, N 1. – P. 5–14.
14. Захаров, В. В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте : метод. пособие для врачей / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М., 2005. – 71 с.
15. Behavioral Phenotyping of Dopamine Transporter Knockout Rats: Compulsive Traits, Motor Stereotypies, and Anhedonia / S. Cinque [et al.] // *Front. Psychiatry*. – 2018 Feb. – Vol. 9. – P. 43.
16. Зорина, З. А. Зоопсихология. Элементарное мышление животных : учеб. пособие / З. А. Зорина, И. И. Полетаева. – М. : Аспект Пресс, 2001. – 320 с.
17. Tactile extinction: distinguishing between sensorimotor and motor asymmetries in rats with unilateral nigrostriatal damage / T. Schallert [et al.] // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1982 Mar. – Vol. 16, N 3. – P. 455–462.
18. Ehman, K. D. Evaluation of cognitive function in weanling rats: a review of methods suitable for chemical screening / K. D. Ehman, V. C. Moser // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2006 Jan-Feb. – Vol. 28, N 1. – P. 144–161.
19. Fashing, P. J. Behavior toward the dying, diseased, or disabled among animals and its relevance to paleopathology / P. J. Fashing, N. Nguyen // *Int. J. Paleopathol.* – 2011 Dec. – Vol. 1, N 3/4. – P. 128–129.
20. Astaxanthin effectiveness in preventing multiple sclerosis in animal model / S. Bidaran [et al.] // *Bratisl Lek. Listy*. – 2018. – Vol. 119, N 3. – P. 160–166.
21. Probabilistic models of individual and collective animal behavior / K. Bod'ová [et al.] // *PLoS One*. – 2018 Mar. – Vol. 13, N 3. – P. e0193049.
22. Technical and conceptual considerations for using animated stimuli in studies of animal behavior / L. Chouinard-Thuly [et al.] // *Curr. Zool.* – 2017 Feb. – Vol. 63, N 1. – P. 5–19.
23. Effects of isoflavones on behavior, estradiol, glutamate, and GABA levels in intact middle-aged female rats / T. M. Sandini [et al.] // *Nutr. Neurosci.* – 2018 Mar. – Vol. 21. – P. 1–12.
24. Kondashevskaya, M. V. Experimental Evaluation of the Effects of Low-Dose Heparin on the Behavior and Morphofunctional Status of the Liver in Wistar Rats with Posttraumatic Stress Disorders / M. V. Kondashevskaya // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2018 Mar. – Vol. 164, N 4. – P. 488–492.
25. Эмбрионы и артериальная гипертензия / С. Я. Амстиславский [и др.] // *Природа*. – 2015. – № 3. – С. 30–40.

Поступила 03.03.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Buresh Ya, Kh'yuston DP. Methods and basic experiments in the study of brain and behavior. Moscow, RF: Vyssh shk; 1991. 400 p. (In Russ.)
2. Tilson HA, Mitchell CL. Neurobehavioral techniques to assess the effects of chemicals on the nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1984;24:425-50. doi: 10.1146/annurev.pa.24.040184.002233
3. Vorhees CV. Methods for detecting long-term CNS dysfunction after prenatal exposure to neurotoxins. *Drug Chem Toxicol*. 1997;20(4):387-99. doi.org/10.3109/01480549709003895
4. Sestakova N, Puzserova A, Kluknavsky M, Bernatova I. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. *Interdiscip Toxicol*. 2013 Sep;6(3):126-35. doi: 10.2478/intox-2013-0020
5. Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion Evaluation of the model and development of a neurological examination. *Stroke*. 1986 May-Jun;17(3):472-6.
6. Prickaerts J, Fahrig T, Blokland A. Cognitive performance and biochemical markers in septum hippocampus and striatum of rats after an i.c.v. injection of streptozotocin: a correlation analysis. *Behav Brain Res*. 1999 Jul;102(1-2):73-88.
7. Schaar KL, Brennehan MM, Savitz SI. Functional assessments in the rodent stroke model. *Exp Transl Stroke Med*. 2010 Jul;2(1):13. doi: 10.1186/2040-7378-2-13
8. Schallert T, Woodlee MT. Orienting and placing. In: Whishaw IQ, Kolb B. *The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests*. Oxford: Oxford University Press; 2004. P. 129-40. doi: 10.1093/acprof:oso/9780195162851.003.0012
9. Dayneko AS, Shmonin AA, Shumeeva AV, Kovalenko EA, Mel'nikova EV, Vlasov TD. Methods of evaluation of neurological deficit in rats after 30-minute focal brain ischemia in the early and late post-ischemic period. *Regional Krovoobrashchenie Mikrotsirkulatsiia*. 2014;13(1):68-78. (In Russ.)
10. Hall CS. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity. *J Comp Psychol*. 1936;22(3):345-52. doi: 10.1037/h0059253
11. Hattori K, Lee H, Hurn PD, Crain BJ, Traystman RJ, DeVries AC. Cognitive deficits after focal cerebral ischemia in mice. *Stroke*. 2000 Aug;31(8):1939-44.
12. Satrom KM, Ennis K, Sweis BM, Matveeva TM, Chen J, Hanson L, et al. Neonatal hyperglycemia induces CXCL10/CXCR3 signaling and microglial activation and impairs long-term synaptogenesis in the hippocampus and alters behavior in rats. *J Neuroinflammation*. 2018 Mar;15(1):82. doi: 10.1186/s12974-018-1121-9
13. Rosińczuk J, Dymarek R, Całkosiński I. The protective action of tocopherol and acetylsalicylic acid on the behavior of rats treated with dioxins. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Jan;27(1):5-14. doi: 10.17219/acem/67314
14. Zakharov VV, Yakhno NN. Cognitive disorders in the elderly and old age. Moscow, PF; 2005. 71 p. (In Russ.)
15. Cinque S, Zoratto F, Poleggi A, Leo D, Cerniglia L, Cimino S, et al. Behavioral Phenotyping of Dopamine Transporter Knockout Rats: Compulsive Traits, Motor Stereotypies, and Anhedonia. *Front Psychiatry*. 2018 Feb;9:43. doi: 10.3389/fpsy.2018.00043
16. Zorina ZA, Poletaeva II. Zoopsychology. Elementary thinking of animals: ucheb posobie. Moscow, RF: Aspekt

- Press; 2001. 320 p. (In Russ.)
17. Schallert T, Upchurch M, Lobaugh N, Farrar SB, Spirduso WW, Gilliam P, et al. Tactile extinction: distinguishing between sensorimotor and motor asymmetries in rats with unilateral nigrostriatal damage. *Pharmacol Biochem Behav.* 1982 Mar;16(3):455-62.
18. Ehman KD, Moser VC. Evaluation of cognitive function in weanling rats: a review of methods suitable for chemical screening. *Neurotoxicol Teratol.* 2006 Jan-Feb;28(1):144-61. doi: 10.1016/j.ntt.2005.12.002
19. Fashing PJ, Nguyen N. Behavior toward the dying, diseased, or disabled among animals and its relevance to paleopathology. *Int J Paleopathol.* 2011 Dec;1(3-4):128-129. doi: 10.1016/j.ijpp.2012.02.004
20. Bidaran S, Ahmadi AR, Yaghmaei P, Sanati MH, Ebrahim-Habibi A. Astaxanthin effectiveness in preventing multiple sclerosis in animal model. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119(3):160-166. doi: 10.4149/BLL_2018_031
21. Bod'ová K, Mitchell GJ, Harpaz R, Schneidman E, Tkačik G. Probabilistic models of individual and collective animal behavior. *PLoS One.* 2018 Mar;13(3):e0193049. doi: 10.1371/journal.pone.0193049
22. Chouinard-Thuly L, Gierszewski S, Rosenthal GG, Reader SM, Rieucan G, Woo KL, et al. Technical and conceptual considerations for using animated stimuli in studies of animal behavior. *Curr Zool.* 2017 Feb;63(1):5-19. doi: 10.1093/cz/zow104
23. Sandini TM, Reis-Silva TM, Moreira N, Bernardi MM, Lebrun I, Spinosa HS. Effects of isoflavones on behavior, estradiol, glutamate, and GABA levels in intact middle-aged female rats. *Nutr Neurosci.* 2018 Mar;21:1-12. doi: 10.1080/1028415X.2018.1447296
24. Kondashevskaya MV. Experimental Evaluation of the Effects of Low-Dose Heparin on the Behavior and Morphofunctional Status of the Liver in Wistar Rats with Posttraumatic Stress Disorders. *Bull Exp Biol Med.* 2018 Mar;164(4):488-492. doi: 10.1007/s10517-018-4018-9
25. Amstislavskiy SYa, Ragaeva DS, Brusentsev EYu, Igonina TN. Embryos and hypertension. *Priroda.* 2015;(3):30-40. (In Russ.)

Submitted 03.03.2018

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Бонь Е.И. – ассистент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет;

Максимович Н.Е. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Bon L.I. – lecturer of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University; Maksimovich N.Ye. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии им. Д.А. Маслакова. E-mail: e_bon@list.ru – Бонь Елизавета Игоревна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80, Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov. E-mail: e_bon@list.ru – Lizaveta I. Bon.